

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 :  A61K 9/16, 9/20		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/13754 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Juli 1993 (22.07.93)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE93/00037 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Januar 1993 (18.01.93)  (30) Prioritätsdaten: P 42 01 172.8 17. Januar 1992 (17.01.92) DE P 42 01 179.5 17. Januar 1992 (17.01.92) DE 07/876,866 30. April 1992 (30.04.92) US 07/876,876 30. April 1992 (30.04.92) US  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ALFA-TEC-PHARMA GMBH [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 519, D-6900 Heidelberg (DE).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WUNDERLICH, Jens-Christian [DE/DE]; Bothestraße 52, D-6900 Heidelberg (DE). SCHICK, Ursula [DE/DE]; Staatsbahnhofstraße 6, D-6908 Wiesloch (DE). WERRY, Jürgen [DE/DE]; Weimarer Straße 20, D-6700 Ludwigshafen (DE). FREIDENREICH, Jürgen [DE/DE]; Huberweg 26, D-6905 Schriesheim (DE).			(74) Anwalt: KUHNEN, WACKER & PARTNER; Alois-Steinacker-Str. 22, Postfach 1553, D-8050 Freising (DE).  (81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BR, CA, JP, KP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG).  Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.
(54) Title: MOULDED BODIES, IN PARTICULAR PELLETS, CONTAINING ONE OR MORE PLANT EXTRACTS, AND THE PHARMACEUTICAL OR COSMETIC USE OF SUCH PELLETS  (54) Bezeichnung: PFLANZENEXTRAKT(E) ENTHALTENDE FORMKÖRPER, INSBESONDERE PELLETS UND IHRE PHARMAZEUTISCHE ODER KOSMETISCHE VERWENDUNG  (57) Abstract  Described are moulded bodies, in particular pellets, containing one or more plant extracts and made from a dispersion of one or more plant extracts in a matrix consisting mainly of a structure-forming agent, i.e. collagen, gelatin, fractionated gelatin, a collagen hydrolysate, a gelatin derivative, a plant protein or a plant-protein hydrolysate. Such pellets have a long storage life and their pharmacological and cosmetic properties are essentially the same as those of the natural extract. They are prepared by a simple method in which one or more liquid plant extracts are mixed or emulsified, or solid extracts dissolved or suspended, in a solution of the structure-forming agent, the dispersion of structure-forming agent and plant extract(s) is added dropwise to an inert low-temperature liquified gas, preferably liquid nitrogen, thus forming the pellets, and the pellets thus formed are dried. The preferred plant extract is Aloe vera juice.  (57) Zusammenfassung  Pflanzenextrakt(e) enthaltende Formkörper, insbesondere Pellets werden durch eine Dispersion des Pflanzenextraktes in einer Matrix, die vorwiegend aus einem Gerüstbildner, nämlich Kollagen, Gelatine, fraktionierter Gelatine, einem Kollagenhydrolysat, einem Gelatinederivat, Pflanzenprotein oder Pflanzenproteinhydrolysat besteht, gebildet. Sie sind lagerstabil und ihre pharmakologischen sowie kosmetischen Eigenschaften sind im Vergleich zum nativen Extrakt im wesentlichen unverändert. Sie werden nach einem einfachen Verfahren hergestellt, bei dem man in einer Lösung des Gerüstbildners flüssige Pflanzenextrakt(e) mischt oder emulgiert bzw. feste Extrakte löst oder suspendiert, die Dispersion aus Gerüstbildner und Pflanzenextrakt(en) in ein tiefkaltes inertes verflüssigtes Gas, vorzugsweise flüssigen Stickstoff, eintropft und so die Pellets formt, und die geformten Pellets trocknet. Als Pflanzenextrakt wird vorzugsweise Aloe Vera Saft eingesetzt.			

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfhögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolci	VN	Vietnam
FI	Finnland				

5       Pflanzenextrakt(e) enthaltende Formkörper, insbesondere Pellets und ihre pharmazeutische oder kosmetische Verwendung

10       Die vorliegende Erfindung betrifft Pflanzenextrakt(e) enthaltende Pellets bzw. Vollkugeln, welche durch eine Dispersion des Pflanzenextraktes in einer Matrix, die vorwiegend aus einem Gerüstbildner aus einem hydrophilen Makromolekül besteht, gekennzeichnet sind.

15       Die Erfindung betrifft weiterhin ein schonendes Verfahren zur Herstellung solcher Pellets oder Vollkugeln, wie ihre pharmazeutische, perorale oder kosmetische Anwendung.

20       Als bevorzugter Pflanzenextrakt wird Aloe Vera Saft eingesetzt.

25       Pflanzenextrakte im Sinne der vorliegenden Erfindung sind direkt aus der Pflanze gewonnene Frischpflanzensäfte, Preßsäfte aus Frischpflanzen, sowohl in ursprünglicher Konzentration als auch in aufkonzentrierter Form, filtriert und unfiltriert, hydrophile (wäßrige oder alkoholische, z.B. Ethanol-oder 1,2-Propylenglykol-Auszüge) Extrakte, wie z.B. homöopathische Urtinkturen, Fluidextrakte, Mazerate, lipophile Extrakte (wie z.B. Knoblauchöl), ätherische Öle, Gesamtextrakte oder speziell standardisierte Extrakte (z.B. auf einen bestimmten Gehalt von Flavonglykosiden eingestellt), ätherische-Öl-Auszüge, einzeln isolierte Pflanzeninhaltsstoffe (wie z.B. Rutin), synthetische Analoga (wie z.B. Parfümöle, Campher, Thymol, Vanillin), derivatisierte  
35       Pflanzeninhaltsstoffe (wie z.B. Aglyka).

In Einzelfällen können auch Trockenextrakte zur Anwendung kommen bzw. der aus einem Trockenextrakt im entsprechenden Lösungsmittel wieder aufgelöste Extrakt oder daraus hergestellte Dekokte. Ebenso können pulverisierte Drogenbestandteile (z.B. Blätter, Wurzeln, Kraut), verarbeitet werden.

Pflanzenextrakte sind als Naturstoffe in vielen Fällen empfindlich gegen äußere Einflüsse wie Licht, Oxidation durch Luftsauerstoff, Wärme, pH-Einflüsse in Lösungen oder mikrobiellen Befall. Von vielen pflanzlichen Wirkstoffen ist bekannt, daß die optimale Wirksamkeit nur durch den ursprünglich aus der Pflanze oder deren Teilen gewonnenen frischen Saft (z.B. Echinacea-Preßsaft oder Aloe Vera Saft) gegeben ist. Jede Maßnahme zur Konservierung wie Trocknung durch Wärme, chemische Konservierung, Wärmebehandlung zur Konservierung etc. beeinträchtigen die empfindlichen Pflanzeninhaltsstoffe in ihrer chemischen Struktur und somit in ihrer Wirksamkeit. In den meisten Fällen ist beim Einsatz von Frischpflanzensäften eine Konservierung gegen mikrobiellen Befall unumgänglich, um zumindest eine begrenzte Haltbarkeit zu erreichen.

Hinzu kommt, daß die Trockensubstanz in solchen Frischpflanzensäften sehr gering ist und man eine große Menge Wasser transportiert bzw. lagert.

Oxidationsempfindliche lipophile Pflanzenauszüge wie Vitamin E oder Knoblauchöl sind in unveränderter Form schwierig zu lagern und müssen meist sofort verarbeitet werden.

Ätherische Öle sind leicht flüchtig und als Flüssigkeiten schwierig zu handhaben.

Aloe Vera (Aloe Barbadensis Miller; Synonyme: Aloe Vera Tournefort ex Linne, Aloe Vulgaris Lammarck) ist seit alters her in der traditionellen Volksmedizin derjenigen Regionen

bekannt, in der diese zur Familie der Liliaceen gehörende Pflanze wild wächst.

5 Äußerlich angewendet hat der gelartige Pflanzensaft beispielsweise die Eigenschaft, die Wundheilung zu fördern, antibiotisch zu wirken oder einen weichmachenden Effekt auf der Haut zu besitzen.

10 Innerlich kann Aloe Vera Saft bei der Behandlung von Magenerkrankungen und Störungen des Gastrointestinaltraktes angewendet werden. Ebenso wird über antiinflammatorische Eigenschaften berichtet.

15 Diese ursprünglichen Erkenntnisse führten dazu, daß Aloe Vera heute in großen Plantagen in Mittel-, Süd- und in Teilen Nordamerikas angepflanzt wird. Der in den Blättern enthaltene Saft wird vor Ort in einem arbeitsintensiven Prozeß gewonnen und anschließend unter möglichst milden Bedingungen aufkonzentriert. Die Konzentration der Inhaltsstoffe in dem  
20 frisch gewonnenen Saft liegt zwischen 0.3 und ca. 1%. Es werden sowohl frisches Aloe Vera-Filet, wäßrige Konzentrate bzw. sprüh- oder gefriergetrocknete Ware gehandelt. Die Qualitätsunterschiede handelsüblicher Produkte sind hinsichtlich Stabilität und Zusammensetzung erheblich und hängen wesentlich von der eingesetzten Herstellungstechnologie ab.  
25

Wäßrige Konzentrate oder der Saft aus den Blättern werden heute erfolgreich bei Hautaffektionen (z.B. Verbrennungen durch Hitzeeinwirkung, UV- und Röntgenstrahlen) Verätzungen,  
30 Wunden, Magenerkrankungen oder Parodontose eingesetzt. Die pharmakologische Wirkung ist dabei scheinbar nur der Gesamtheit aller Inhaltsstoffe zuzuschreiben. Der Nachweis über die Wirkung von Einzelkomponenten wird z.Zt. intensiv erforscht.

Da bisher jedoch keine unerwünschten Nebenwirkungen von Aloe Vera Saft bekannt geworden sind, wird seit Jahren dieses Naturprodukt in Cremes, Feuchthalteemulsionen, Sonnenschutzmitteln oder zur innerlichen Anwendung angeboten.

5

Grundlegende Schwierigkeiten treten bei der Haltbarkeit bzw. Lagerstabilität des wässrigen Pflanzengels auf. Das flüssige Produkt ist trotz Konservierung wärme- und pH-instabil, sauerstoffempfindlich und darüberhinaus gegen mikrobiellen Befall sehr anfällig.

10

Ein Transport von frischem Aloe Vera Saft ist aufgrund des großen Flüssigkeitsvolumens - man befördert 90-99% Wasser - und der genannten Instabilitäten schwierig und kostenintensiv. Bis zum Einsatz in der Produktion muß der Saft außerdem gekühlt werden. Die Herstellungsmethoden mit den Verfahrensschritten Eingangswäsche der Blätter, Gewinnung der Filets, Homogenisierung, Reinigung und Filtration, Aufkonzentrierung und Trocknung können bei ungeeigneter Technik zu Veränderungen der Inhaltsstoffe und bakterieller Kontamination des jeweiligen Endproduktes führen.

15

20

30

Durch Sprüh-oder Gefriertrocknung erhaltene Aloe Vera-Pulver sind aufgrund mangelnder Benetzbarkeit bzw. der Gefahr von Verklumpungen nur schwierig in kaltem Wasser wieder aufzulösen. Darüberhinaus sind gefriergetrocknete Produkte hygroskopisch, die bei unsachgemäßer Lagerung leicht zum Verkleben neigen. Handelsüblichen Produkten, die sich gut in Wasser auflösen lassen, sind oft Tenside zugesetzt, die in der Kosmetik unerwünscht sind.

25

35

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, unkonservierte, lagerstabile, konzentrierte, feste oder halbfeste Formen von Pflanzenextrakten, insbesondere von Aloe Vera Saft, anzubieten, die sich ohne Probleme wiederauflösen lassen und deren pharmakologische wie kosmetische Eigenschaften

im Vergleich zum nativen Pflanzensaft unverändert erhalten bleiben.

5 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch Pflanzenextrakt enthaltende Pellets gelöst, die gekennzeichnet sind durch eine Dispersion des Pflanzenextraktes in einer Matrix, die vorwiegend einen Gerüstbildner aus einem hydrophilen Makromolekül enthält.

10

Als hydrophile Makromoleküle werden eingesetzt:

Kollagen, Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate, Gelatinederivate, Pflanzenproteine, Pflanzenproteinhydrolysate, Elastinhydrolysate; und Mischungen der vorgenannten Stoffe.

15

Diese Aufgabe wird ferner durch ein Verfahren zur Herstellung von Pflanzenextrakt(e) enthaltenden Pellets gelöst, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man den Gerüstbildner in fester oder gelöster Form mit flüssigem Pflanzenextrakt mischt oder emulgiert bzw. feste Extrakte in einer Lösung des Gerüstbildners löst oder suspendiert und zu Formkörpern formt. Die Formkörper können bei Bedarf getrocknet werden. Einzig darauf zu achten ist, daß keine Unverträglichkeiten von Matrixsystemen und Wirkstoff auftreten.

20

25

Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung Pflanzenextrakt enthaltende Formkörper zur Verfügung, gekennzeichnet durch eine Dispersion des Pflanzenextraktes in einer Matrix, die vorwiegend einen Gerüstbildner aus hydrophilen Makromolekülen umfaßt, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Kollagen, Gelatine, fraktionierter Gelatine, Kollagenhydrolysaten, Gelatinederivaten, Elastinhydrolysaten, Pflanzenproteinen, Pflanzenproteinhydrolysaten; sowie deren Mischungen.

30

35

Ferner stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Pflanzenextrakt enthaltenden Formkörper zur Verfügung, dadurch gekennzeichnet, daß man

- 5           a) einen Gerüstbildner aus hydrophilen Makromolekülen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Kollagen, Gelatine, fraktionierter Gelatine, Kollagenhydrolysaten, Gelatinederivaten Pflanzenproteinen, Pflanzenproteinhydrolysaten, Elastinhydrolysaten; sowie  
10           deren Mischungen,

mit Pflanzenextrakten vermischt, welche ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus:

- 15           hydrophilen flüssigen Pflanzenextrakten, wäßrigen Extrakten, alkoholischen Extrakten; sowie deren Mischungen; und

- 20           b) die erhaltene Mischung aus Gerüstbildner und Pflanzenextrakt in eine tiefkalte inerte Flüssigkeit eintropft und damit Formkörper formt.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen beschrieben und beansprucht.

- 25           Pflanzenextrakte bzw. daraus gewonnene Auszüge oder Einzelstoffe können z.B. sein:

Flavonoide und ihre Aglyka:

- 30           Rutin, Quercetin, Diosmin, Hyperosid, (Neo)hesperidin, Hesperitin, Ginkgo Biloba (z.B. Ginkoflavonglykoside), Crataegus-Extrakt (z.B. oligomere Procyanidine), Buchweizen (z.B. Rutin), Sophora japonica (z.B. Rutin), Birkenblätter (z.B. Quercetinglykoside, Hyperosid und Rutin), Holunderblüten  
35           (z.B. Rutin), Lindenblüten (z.B. ätherisches Öl mit Quercetin und Farnesol), Johanniskrautöl, (z.B. Olivenölaus-



zug), Calendula, Arnika (z.B. ölige Auszüge der Blüten mit ätherischem Öl, polare Auszüge mit Flavonoiden), Melisse (z.B. Flavone, ätherisches Öl),

5     Ätherische Öle:

Salbei (z.B. ätherisches Öl mit Thymol), Anis (z.B. ätherisches Öl mit trans-Anethol), Nelkenöl (z.B. ätherisches Öl mit Eugenol), Kamille (z.B. Chamazulen, alpha-Bisabolol), Myrtol: (Limonen, alpha-Pinen, Cineol), Pfefferminzöl (z.B. Öl mit Menthol), Kümmel (z.B. Öl mit Carvon), Latschenkiefer (z.B. Öl mit alpha-Pinen), Wacholder, Rosmarin, Eukalyptusöl, Lavendel, Fichtennadelöl, Bergamotteöl, Citrusöl, Melisse, Majoran, Thymian, Basilikum (Stomachika bzw. Gewürze), Fenchel

15

Fette Öle,

z.B. Weizenkeimöl und daraus isoliertes Vitamin E, Nachtkerzenöl (z.B. gamma-Linolensäure), Pflanzenlecithine (z.B. Sojalecithin), aus Pflanzen isolierte Sphingolipide/Ceramide

20

Immunstimulantien:

Echinacea purpurea (z.B. alkoholische Auszüge, Frischpflanzensaft, Preßsaft), Eleutherokokkus senticosus

25     Alkaloide:

Rauwolfia (z.B. Prajmalin), Immergrün (z.B. Vincamin)

Weitere Phytopharmaka:

Aloe, Roßkastanie (z.B. Aescin), Knoblauch (z.B. Knoblauchöl), Ananas (z.B. Bromelaine), Ginseng (z.B. Ginsenoside), Mariendistelfrüchte (z.B. auf Silymarin standardisierter Extrakt), Mäusedornwurzel (z.B. Ruscogenin), Baldrian (z.B. Valepotriate, Tct. Valerianae), Kava-Kava (z.B. Kavalactone), Hopfenblüten (z.B. Hopfenbitterstoffe), Extr. Passiflorae, Enzian (z.B. ethanol. Extrakt), anthrachinonhaltige Drogenauszüge, z.B. aloinhaltiger Aloe Vera-Saft,

35

Pollenextrakt, Algenextrakte, Süßholzwurzelextrakte, Palmenextrakt, Galphimia (z.B. Urtinktur), Mistel (z.B. wäßrig-ethanol. Auszug), Phytosterole (z.B. beta-Sitosterin), Wollblumen (z.B. wäßrig-alkohol. Extrakt), Drosera (z.B. Likörweinextrakt), Sanddornfrüchte (z.B. daraus gewonnener Saft oder Sanddornöl), Eibischwurzel, Primelwurzelextrakt, Frischpflanzenextrakte aus Malve, Beinwell, Efeu, Schachtelhalm, Schafgarbe, Spitzwegerich (z.B. Preßsaft), Brennessel, Schöllkraut, Petersilie.

10

Pflanzenextrakte aus *Norolaena lobata*, *Tagetes lucida*, *Tecoma siems*, *Momordica charantia*.

15

Allgemein wird der Pflanzenextrakt in der Regel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: feste Pflanzenextrakte, flüssige Pflanzenextrakte, hydrophile Pflanzenextrakte, lipophile Pflanzenextrakte, einzelne Pflanzeninhaltsstoffe; sowie deren Mischungen.

20

Im allgemeinen wird in der Literatur von Aloe Vera Saft, Aloe Vera Gel und von Aloe Vera Extrakten gesprochen. Im Sinne der Erfindung ist der verwendete Begriff "Aloe Vera Saft" allgemein sowohl als der native, direkt aus dem Blatt gewonnene Saft, der filtrierte bzw. gereinigte Saft, der unter schonenden Bedingungen konzentrierte Saft als auch der aus einem Trockenextrakt wiederaufgelöste Saft zu verstehen. Zur innerlichen Anwendung kann auch das vollständige Blatt, Blattbestandteile und Blüten in homogenisierter Form verwendet werden. Für spezielle Anwendungen können auch einzelne

30

Inhaltsstoffe geeignet sein.

Die erfindungsgemäßen Pellets stellen runde, einheitliche Formkörper mit Durchmessern im üblichen Bereich von 0,8 - 2 mm dar. Darüberhinaus sind erfindungsgemäß Größen von 0,2 - 0,8 und von 2 - 12 mm herstellbar. Pellets ab einem Durchmesser von 2 mm werden in der vorliegenden Erfindung als

35

Vollkugeln bezeichnet und eignen sich als einzeldosierte Arzneiform (single unit dosage form).

Überraschenderweise weisen die Pellets eine hohe Festigkeit bei geringem Abrieb (Friabilität) auf. Sie sind lagerstabil, gut dosierbar und fallen, bedingt durch den besonderen Herstellungsprozeß, als freifließendes Gut an. Sie können Pflanzenextrakt(e), berechnet als Feststoffanteil in Konzentrationen von 0,1-98 % (Gewichtsprozente), bevorzugt 0,1-60% enthalten.

Erstaunlicherweise ändert sich weder Art noch Zusammensetzung der Inhaltsstoffe der nativen Pflanzeninhaltsstoffe durch die erfindungsgemäßen Pellets. Als Kälteverfahren ist das erfindungsgemäße Verfahren eine sehr schonende Form der Aufarbeitung. Die Pflanzenextrakt(e) enthaltenden Pellets können je nach Herstellung als Lyophilisat oder als feste bzw. gelförmige Pellets vorliegen.

Durch Überführung in Pelletform mit dem erfindungsgemäßen Matrixsystemen werden Konservierungsstoffe bzw. eine Wärmebehandlung zum Konservieren überflüssig.

Ein pelletierter Frischpflanzensaft ist lagerstabil. Ist z.B. eine Lösungsmittelextraktion aus Gründen der Stabilität notwendig, so kann diese entfallen.

Weiterhin ist die Überführung von Flüssigkeiten in die feste Form möglich (Ätherische Öle oder Fette Öle). Dies verbessert die Lagerstabilität, Transportmöglichkeit und die Handhabbarkeit von solchen Stoffen.

Die erfindungsgemäß konventionell getrockneten Pellets mit oder ohne Weichmacherzusätze sind an ihrem charakteristischen, unverwechselbaren Aussehen gut zu erkennen: Sie sind transparent oder opak glänzend.

Das erfindungsgemäße Produkt kann sowohl zu pharmazeutischen Zwecken, zur innerlichen Anwendung bzw. kosmetischen Zwecken direkt eingesetzt werden.

5

Zu pharmazeutischen Zwecken können die Pellets als Multiple Unit Dosage Forms als Granulat in Beuteln bzw. in Hartgelatine kapseln abgefüllt werden, weiterhin als Trinkgranulat zum Herstellen von Trinklösungen (z.B. Instanttees) sowie als Single Unit Dosage Forms, d.h. einzelndosierte Pellets z.B. abgefüllt in geeignete Behälter, Blister oder in Dosierspendern zur Einzelentnahme konfektioniert werden. Eine weitere single unit form sind aus gefriergetrockneten Pellets gepreßte Tabletten, die sich schnell auflösen.

15

Für kosmetische Anwendungen ist es erfindungsgemäß besonders vorteilhaft, Pflanzenproteine oder deren Hydrolysate, lösliches Kollagen, Gelatine, Kollagenhydrolysate, Elastin oder Elastinhydrolysate als Trägermaterialien der Formkörper zu verwenden.

20

Gelatine ist ein aus kollagenhaltigem Material gewonnenes Skleroprotein, das je nach Herstellungsprozeß unterschiedliche Eigenschaften hat. Sie besteht im wesentlichen aus vier Molekulargewichtsfractionen, die die physikalisch-chemischen Eigenschaften in Abhängigkeit vom Molekulargewicht und prozentualem Gewichtsanteil beeinflussen. Je höher z.B. der Anteil Mikrogel (107 bis 108 D) liegt, desto höher ist auch die Viskosität der wäßrigen Lösung. Handelsübliche Sorten enthalten bis zu 15 Gewichtsprozent. Die Fraktionen der alpha-Gelatine und deren Oligomere ( $9,5 \times 10^4$  /  $10^5$  bis  $10^6$  D) sind entscheidend für die Gelfestigkeit und liegen üblicherweise zwischen 10 und 40 Gewichtsprozent. Molekulargewichte unterhalb der alpha-Gelatine werden als Peptide bezeichnet und können in herkömmlichen Gelatinequalitäten (niedrigblutig) bis zu 80 Gewichtsprozent betragen.

35

Gelatine besitzt ein temperatur- und konzentrationsabhängiges Sol-Gel-Umwandlungsverhalten, das von der molekularen Zusammensetzung abhängig ist. Als Konventionemethode für das Gelbildungsvermögen wird die Bloomzahl angegeben. Niedrige Handelsqualitäten beginnen bei 50 Bloom, hochbloomige Sorten liegen bei etwa 300 Bloom.

Fraktionierte Gelatine stellt den Spezialfall von Gelatine dar und wird durch spezielle Herstellungstechniken, wie z.B. Ultrafiltration aus herkömmlicher Gelatine gewonnen. Die Zusammensetzung kann z.B. durch Entfernung von Peptiden ( $MG < 9,5 \times 10^4 D$ ) oder durch Mischungen aus Einzelfractionen wie z.B. alpha-Ketten, dimeren und trimeren Ketten oder Mikrogel variiert werden.

Kollagen in nativer Form ist wasserunlöslich. Durch spezielle Herstellungsverfahren gibt es heute lösliche Kollagentypen.

Gelatinederivate sind chemisch veränderte Gelatinen, wie z.B. succinylierte Gelatine, die auch als Plasmaexpander bekannt sind.

Unter Kollagenhydrolysat wird ein von Kollagen oder Gelatine druckhydrolytisch oder enzymatisch gewonnenes Produkt ohne Gelbildungsvermögen verstanden. Die Molekulargewichtszusammensetzung kann herstellungsbedingt zwischen einigen Hundert D bis unterhalb von  $9,5 \times 10^4 D$  liegen. Kollagenhydrolysate sind kaltwasserlöslich.

Diese Stoffe biogenen Ursprungs zeichnen für die äußerliche Anwendung sich nicht nur durch eine gute Hautverträglichkeit aus, sie lassen sich auch besonders gut in Salben, Cremes und Emulsionen einarbeiten. Dabei zeigen sie ihre besondere Eigenschaft, zu einem gewissen Teil emulgierend und emul-

- sionsstabilisierend zu wirken. So kann beispielsweise der Einsatz von größeren Mengen hautreizender Tenside weiter reduziert werden, was zur Hautverträglichkeit, die von pharmazeutischen Zubereitungen z.B. zur Wundbehandlung bzw. von modernen Kosmetika gefordert wird, beiträgt. Gelatine und Kollagenhydrolysate sind pharmazeutisch anerkannte Hilfsstoffe, die auch in der kosmetischen Industrie bevorzugt eingesetzt werden.
- 10 Neuentwickelte Produkte stellen die Pflanzenproteine und deren Hydrolysate dar, die in ihren Eigenschaften weitgehend den Kollagenhydrolysaten entsprechen. Sie werden vorzugsweise aus Weizen und Soja gewonnen und besitzen beispielsweise Molekulargewichte von 200.000-300.000 D bzw. 1.000-15 10.000 D.

Bei Verwendung von Pflanzenproteinen, Pflanzenproteinhydrolysaten bzw. von Kollagenhydrolysaten (kaltwasserlösliche Gelatinen) oder Gelatinen mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung von einigen Hundert D bis unterhalb von 105 D bildet das lyophilisierte Trägermaterial der erfindungsgemäßen Formkörper überraschenderweise ein hochporöses Netzwerk mit stabiler mechanischer Eigenschaft aus.

- 25 Elastinhydrolysate werden enzymatisch aus Elastin gewonnen und bestehen aus einer einzigen Polypeptidkette mit einem hohen Anteil an nichtpolaren Aminosäuren. Aufgrund ihrer hydrophoben Eigenschaften können sie in lipophilen Systemen verwendet werden. Elastinhydrolysate weisen ein Molekulargewicht von ca. 2.000 - 3.000 D auf und sind auf der Haut stark filmbildend.

Die schnelle Auflösung der beschriebenen Pelletrezepturen ist vorteilhaft für Instantanwendungen wie z.B. Instanttees, 35 Instantsäfte (z.B. Hustensaft) oder unkonservierte Instantcremes einsetzbar.

- Die anerkannte Heilwirkung von Frischpflanzensäften, z.B. von Aloe Vera Saft, bei innerlicher Anwendung (health care) läßt sich durch die erfindungsgemäßen Pellets vorteilhaft in Form einer unkonservierten Instantzubereitung verbessern. Wird z.B. ein Frischpflanzensaft mit einer schnell auflösenden Matrix cryopelletiert, so erhält man lagerstabile Pellets, die man (z.B. in Beutel abgefüllt) in Wasser oder Fruchtsäften, Milch oder anderen Getränken innerhalb weniger Sekunden vollständig auflösen kann. Vorteilhaft sind auch komplette Fertigdrinks erfindungsgemäß herstellbar, bestehend aus Frischpflanzensaft, einer Matrixmasse aus Proteinen biogenen Ursprungs (z.B. Kollagenhydrolysaten, Weizenproteinen) und natürlichen Gerüstbildnern, Fruchtsaftextrakt, Honig und anderen natürlichen Bestandteilen. Bestandteile der Matrix wie z.B. Gelatine können unangenahmen Geschmack maskieren, Glycerol und Sorbiol können als zahnfreundliche Süßungsmittel fungieren.
- Liegen die erfindungsgemäßen Pellets in nicht lyophilisierter Form vor, sondern in fester oder halbfester Form, können sie vorteilhaft aus sol-gel-bildenden hydrophilen Makromolekülen aufgebaut sein wie z.B. Gelatine oder fraktionierter Gelatine mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung oberhalb 105 D, wobei die Konsistenz in direkter Abhängigkeit von Art und Konzentration des Weichmacherzusatzes abhängt.
- Solche weichmacherhaltigen Pellets eignen sich hervorragend zur Überführung von ätherischen Ölen in eine feste und damit leicht zu verarbeitenden Form.
- Insbesondere halbfeste Pellets können in der Matrixmasse so eingestellt werden, daß sie nach Applikation schmelzen bzw. sich auflösen. Für die äußerliche Anwendung sowohl im pharmazeutischen als auch im kosmetischen Bereich ist dabei die

hautfreundliche Wirkung der aus natürlichen Stoffen aufgebauten Matrix ist von Vorteil.

5 Im folgenden wird das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Pellets näher beschrieben.

10 Weitere Ausführungen hierzu sind in den im folgenden aufgelisteten parallelen internationalen (PCT)-Anmeldungen enthalten. Die Inhalte dieser parallelen PCT-Anmeldungen, am selben Tage beim Deutschen Patentamt von denselben Erfindern und Anmeldern eingereicht:

15 internes Aktenzeichen: P/81AL2741, Titel: "Wirkstoff-enthaltende Festkörper mit einem Gerüst aus hydrophilen Makromolekülen und Verfahren zu ihrer Herstellung",  
PCT/DE93/.....

beanspruchte Prioritäten:

20 deutsche Patentanmeldung P 42 01 179.5 vom 17.1.1992, deutsche Patentanmeldung P 42 01 173.6 vom 17.1.1992, USSN 07/876.864 vom 30.4.1992 und die USSN 07/876,877 vom 30.4.1992.

25 internes Aktenzeichen: P/81AL2742, Titel: "Verfahren zur Herstellung von Weichgelatine kapseln nach einem Tropfverfahren",  
PCT/DE93/.....

beanspruchte Prioritäten:

30 deutsche Patentanmeldung P 42 01 178.7 vom 17.1.1992 und USSN 07/876,863 vom 30.4.1992

internes Aktenzeichen: P/81AL2743, Titel: "Peptidarzneistoffe enthaltende Pellets und ihre Herstellung sowie deren Verwendung"



PCT/DE93/.....

beanspruchte Prioritäten:

deutsche Patentanmeldung P 42 01 179.5 vom 17.1.1992 und  
USSN 07/876,865

5

werden hiermit ebenso vollinhaltlich zur Offenbarung der  
vorliegenden Anmeldung gemacht, wie die älteren PCT-Anmel-  
dungen:

10 PCT/DE92/01010, PCT/DE92/01012, PCT/DE92/01014,  
PCT/DE92/01016, PCT/DE92/01007, PCT/DE92/01008,  
PCT/DE92/01015, PCT/DE92/01013, PCT/DE92/01009,  
PCT/DE92/01011 vom 4.12.1992.

15 Liegt ein wäßriger, alkoholischer oder wäßrig/alkoholischer  
Extrakt vor, läßt sich das erfindungsgemäße Verfahren zur  
Herstellung von Pflanzenextrakt(en) enthaltende Pellets mit  
den folgenden zwei Verfahrensschritten beschreiben:

20 a) Man vermischt einen Gerüstbildner, in fester oder  
gelöster Form, aus hydrophilen Makromolekülen aus  
der Gruppe: Kollagen, Gelatine, fraktionierte Gela-  
tine, Kollagenhydrolysate, Gelatinederivate, Pflan-  
zenproteine, Pflanzenproteinhydrolysate, Elastinhy-  
drolysate mit flüssigem, hydrophilen (wäßrigen, al-  
25 koholischen oder wäßrig/alkoholischen) Pflanzenex-  
trakt.

30 b) Man tropft die erhaltene Mischung aus Gerüstbildner  
und flüssigem hydrophilen Pflanzenextrakt in ein  
tiefkaltes inertes verflüssigtes Gas ein und formt  
damit Formkörper.

35 Unter Formkörper wird im Sinne der Erfindung ein solcher  
verstanden, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:  
Pulver, Granulate, Pellets, Aggregate, die im wesentlichen  
symmetrisch ausgebildet sind.

In der Beschreibung der Erfindung werden die Eigenschaften, Herstellung und Verwendung anhand von runden Pellets bevorzugt dargestellt.

5

Jedoch kann der Fachmann auch andere Formkörper aus der Gruppe bestehend aus: Pulver, Granulate, im wesentlichen symmetrisch ausgebildete Aggregate vorteilhaft zur Herstellung, insbesondere von Arzneiformen, einsetzen.

10

Werden als Gerüstbildner beispielsweise kaltwasserlösliche kollagen- oder Pflanzenproteinhydrolysate eingesetzt, so kann ohne Anwendung von Wärme, d.h. am schonendsten gearbeitet werden.

15

Bei einer Ausführungsform des unter a) beschriebenen Verfahrensschrittes stellt man eine tropffähige Masse, vorwiegend bestehend aus hydrophilen Makromolekülen als Gerüstbildner, insbesondere Pflanzenproteine, Pflanzenproteinhydrolysate, Kollagen, Gelatine, fraktionierter Gelatine, Kollagenhydrolysaten, Elastinhydrolysaten oder Gelatinederivaten und wäßrigem, alkoholischem oder wäßrig/alkoholischem Pflanzenextrakt her.

20

25

Zunächst löst man entweder in dem frisch gewonnenen oder dem bereits aufkonzentrierten, flüssigen wäßrigen, alkoholischen oder wäßrig/alkoholischen Pflanzenextrakt den gewünschten Gerüstbildner, insbesondere Pflanzenproteine, Pflanzenproteinhydrolysate, Kollagen, Gelatine, fraktionierte Gelatine, Gelatinederivate, oder Kollagenhydrolysate auf oder mischt ihn in bereits gelöster Form mit dem Pflanzenextrakt, wobei die Art und Menge des eingesetzten Gerüstbildners und gegebenenfalls der Zusatz von weiteren Hilfsstoffen vom späteren Verwendungszweck der Pellets abhängt. Die Konzentration des Trägermaterials kann beispielsweise von 0,5 bis 60% (g/g), bevorzugt 0,5 bis 30% (bezogen auf die zu verarbeitende

30

35

Masse) variieren. Die Anwendung von Wärme im Temperaturbereich von 30°C bis 45°C kann z.B. beim Einsatz von Gelatine erforderlich sein, um diese in die Solform zu überführen.

- 5 Weiterhin können Zusätze aus der Gruppe: Albumin, Agar-Agar, Gummi arabicum, Pektine, Traganth, Xanthan, natürliche sowie modifizierte Stärken, Dextrane, Dextrine, Maltodextrin, Chitosan, Alginat, Cellulosederivate, Polyvinylpyrrolidon, Dextran, Zucker, Glycin, Lactose, Mannit, Polyacrylsäure, 10 Polymere aus Methacrylsäure, Polymere aus Methacrylsäureestern; sowie deren Mischungen in 1- 50%iger Konzentration zugefügt werden.

- 15 Zu dieser Grundmasse können weitere, für kosmetische, innerliche bzw. pharmazeutische Anwendung geeignete Hilfs- und Trägerstoffe, wie z.B. zusätzliche Gerüstbildner, die unten stehend näher beschrieben werden, Weichmacher, wie z.B. Glycerol oder Sorbit, Füllstoffe, wie z.B. Lactose, Dispergiermittel, wie z.B. Dinatriumphosphat, pH-Korrigentien, wie 20 z.B. Dinatriumcitrat, Emulgatoren, wie z.B. Lecithin, Stabilisatoren, wie z.B. Ascorbinsäure, Kosolventien, wie z.B. Polyethylenglycol, natürliche Farbstoffe, wie z.B. Carotinoide, aromatisierende Stoffe oder Geschmackskorrigentien, wie z.B. Fruchtsaftkonzentrate, zugesetzt werden.

- 25 In einer weiteren Verfahrensvariante können der Matrix Zusätze von Weichmachern von 1-50% (bezogen auf die zu verarbeitende Masse) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykole, Triacetin, 30 Sorbitol, Sorbitangemische, Sorbitollösungen, Glucosesirup und andere Polyole bzw. Zuckeralkohole; und deren Mischungen beigefügt sein.

- 35 Weiterhin kann es technologisch von Vorteil sein, neben dem Gerüstbildner aus hydrophilen Makromolekülen auch andere gerüstbildende Substanzen zur Rezepturmasse zuzusetzen.

Als zusätzliche Gerüstbildner können eingesetzt werden:

Albumine, Agar-Agar, Gummi arabicum, Pektine, Traganth,  
Xanthan, natürliche sowie modifizierte Stärken, Dextrane,  
5 Dextrine, Maltodextrin, Chitosan, Alginate, Cellulosederivate,  
Zucker wie z.B. Saccharose, Glycin, Lactose, PVP (Polyvinylpyrrolidon), Mannit und Kombinationen der vorgenannten Stoffe untereinander, insbesondere aber Mannit.

10 Bei Pflanzenextrakten, die extrem thermolabil sind, ermöglicht die Erfindung in einer weiteren Ausführungsform überraschenderweise Formkörper mit den erfindungsgemäßen Eigenschaften zur Verfügung zu stellen, die unter ausschließlich kalten Bedingungen hergestellt sind. Bei dieser Vorgehensweise verwendet man eine Matrix aus einem hydrophilen Makromolekül ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Pflanzenproteine, Pflanzenproteinhydrolysate, Elastinhydrolysate, Kollagenhydrolysate, kaltwasserlösliche Gelatine, Gelatine-  
15 derivate; und Mischungen der vorgenannten Stoffe mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung unterhalb  $10^5$  D.  
20

In einer Ausführungsform der Erfindung können Zusätze von Stoffen aus dieser Gruppe ausgewählt werden, um die physikalischen oder chemischen Eigenschaften der Matrix wie z.B.  
25 die Viskosität, die mechanische Festigkeit oder die Auflöseigenschaften des polymeren Gerüsts auf den Anwendungszweck abzustimmen. So können beispielsweise mit Zusätzen von Dextranen, modifizierten Stärken, Zuckern und insbesondere Mannit erfindungsgemäß Pellets hergestellt werden, die sich  
30 spontan in kaltem Wasser vollständig auflösen.

Besonders geeignet als Weichmacherzusätze sind Stoffe wie z.B. Sorbitol, die nach der Trocknung bei Raumtemperatur fest sind. Erstaunlicherweise bildet die Matrix solcher Pellets nach der Lyophilisation eine feste bis halbfeste Struktur aus, die nach Kontakt mit wässrigem Medium bzw. unter  
35

physiologischen Bedingungen eine bioadhäsive und hochviskose Eigenschaft im Sinne der Erfindung ergibt.

5 Werden Feststoffe verarbeitet, so können diese entweder in der flüssigen Matrixmasse gelöst oder suspendiert werden, z.B. Trockenextrakte.

10 Handelt es sich um flüssige, lipophile Extrakte (fette oder ätherische Öle), so werden diese in der flüssigen Matrixmasse emulgiert. Dabei können vorteilhaft die Tensideigenschaften der Matrixbestandteile, wie z.B. Gelatine oder Kollagenhydrolysat ausgenutzt werden, sodaß in vielen Fällen ohne Zusatz von Emulgator gearbeitet werden kann. Dies ist ein wesentlicher Vorteil beim peroralen Einsatz wie auch  
15 beim Einsatz auf empfindlicher oder verletzter Haut bzw. bei kosmetischen Anwendungen. Mikroemulsionen können mit der Matrixmasse vermischt ebenfalls pelletiert werden.

20 Durch einfache oder komplexe Koazervation verkapselte fette oder ätherische Öle sowie durch Sprühtrocknungsverfahren verkapselte ätherische Öle können in der erfindungsgemäßen Matrixmasse verarbeitet werden. Es können auch in der gelösten Matrixmasse selbst Mikrokapseln oder Koazervate erzeugt werden, die dann zusammen mit der Matrixmasse zu Pellets geformt werden und in der Matrix inkorporiert Mikrokapseln  
25 enthalten. Ebenso kann mit Nanokapseln verfahren werden.

Weiterhin kann es für kosmetische Zwecke erwünscht sein, den beschriebenen Matrixmassen lipophile Bestandteile, wie z.B.  
30 Phospholipide zur Ausbildung von Liposomen zuzusetzen.

Für kosmetische Zwecke kann es erwünscht sein, den beschriebenen Matrixmassen lipophile Bestandteile, wie z.B. Phospholipide zur Ausbildung von Liposomen zuzusetzen.  
35

In Ausnahmefällen können die Pflanzeninhaltsstoffe selbst, insbesondere nach Aufkonzentrierung, als Gerüstbildner für die erfindungsgemäße Pelletherstellung dienen.

5 Selbstverständlich eignen sich die erfindungsgemäßen Mischungen zu einer sofortigen Abfüllung in flüssiger Form nach dem unter a) beschriebenen Verfahrensschritt zur Ausformung von Behältnissen, wie z.B. Formen, Weichgelatinekap-  
seln sowie geeignete andere Umhüllungen.

10

In einer Ausführungsform des unter b) beschriebenen Verfahrensschrittes wird die beschriebene Matrixmasse zur Ausrundung (Formgebung) und Schockfrostung in ein Tauchbad im Bereich von  $-108^{\circ}\text{C}$  bis  $-210^{\circ}\text{C}$  ein. Als tiefkalte und inerte  
15 Flüssigkeit wird vorzugsweise flüssiger Stickstoff eingesetzt, der die Bestandteile der Pellets nicht verändert. In der tiefkalten Flüssigkeit bilden sich runde Formkörper (Pellets), die nach der Trocknung eine mechanisch stabile Matrix ausbilden. Die Formgebung erfolgt über ein geeignetes  
20 Dosiersystem. Jeder diskrete Tropfen nimmt dabei einerseits bereits während des freien Falls, andererseits im Tauchbad durch die um ihn entstehende Gashülle bzw. die Grenzflächen-  
spannung System/Gas Kugelgestalt an, bevor ein vollständiges Ausfrieren erfolgt. Gerade dieses schnelle, aber dennoch  
25 kontrolliert steuerbare Gefrieren fixiert den gegebenen Zustand des Systems augenblicklich, d.h. es können keine Inhaltsstoffe des Pflanzenextraktes in das umgebende Medium  
diffundieren, gelöste Bestandteile können nicht mehr auskristallisieren, Suspensionen können nicht mehr sedimentieren,  
30 Emulsionen nicht brechen, thermisch empfindliche oder feuchtigkeitsempfindliche Bestandteile des Pflanzensaftes werden cryokonserviert, das Trägergerüst kann nicht zusammenschrumpfen usw. Das Herstellungsverfahren mit einem inerten  
Flüssiggas hat also keine nachteilige Beeinflussung oder  
35 Veränderung des Produkts zur Folge. Von besonderem Vorteil ist somit der Erhalt der gewünschten Eigenschaften. Weiter-

hin arbeitet das Verfahren lösungsmittelfrei, belastet die Umwelt nicht und kann unter Sterilbedingungen durchgeführt werden.

- 5 Als Dosiersysteme eignen sich alle Vorrichtungen, die diskrete, gleichmäßige Tropfen vorherbestimmbarer Größe erzeugen können, z.B. pipettenartige Tropfvorrichtungen, geeignete Sprüh- oder Zerstäubungsdüsen mit Dosierpumpen.
- 10 Weiterhin können für das erfindungsgemäße Verfahren Dosier-  
vorrichtungen mit Einstoffdüsen, die das zu tropfende Gut  
getaktet oder intermittierend ausstoßen, verwendet werden.

15 Eine weiterhin bevorzugte Ausführungsform des erfindungs-  
gemäßen Verfahrens setzt das von Messer Griesheim GmbH  
entwickelte Cryopel«-Verfahren (basierend auf DE-OS 37 11  
169) ein. In Verbindung mit einer Tauchfrostanlage, der  
CryopelR-Anlage, ist die apparative Umsetzung des erfin-  
20 dungsgemäßen Verfahrens in den industriellen Maßstab beson-  
ders einfach. Diese Anlage, die mit flüssigem Stickstoff be-  
trieben werden kann, zeichnet sich besonders durch ihre  
Wirtschaftlichkeit aus. Diese Anlage ist auch für Sterilher-  
stellung geeignet. Kontinuierliche Arbeitsweise bei geringem  
Wartungs- und Reinigungsaufwand ermöglicht die wirtschaftli-  
25 che Umsetzung des erfindungsgemäßen Verfahrens in den indu-  
striellen Maßstab.

In Fig. 1 ist das von Messer Griesheim GmbH entwickelte  
CryopelR-Verfahren schematisch dargestellt. Die erfindungs-  
30 gemäße Pflanzenextrakt-Matrixmasse wird aus der beheizbaren  
Eintragsvorrichtung 1 über kalibrierte Düsen in das Flüssig-  
stickstoffbad 3 bei  $-196^{\circ}\text{C}$  eingetropft und unter gleich-  
zeitiger Schockfrostung zu runden Pellets geformt. Über das  
kontinuierlich laufende Transportband 2 wird das gefrorene  
35 Produkt über die Vorrichtung 5 ausgetragen. Die Dosierung  
des Flüssigstickstoffes erfolgt über die Zuleitung 7 und das

entstehende Stickstoffgas entweicht über die Leitung 6. Die Isolierung 4 umschließt das gesamte System.

5 In Fig. 2 ist eine schematische Darstellung eines Verfahrens  
gezeigt, bei der über eine regelbare Dosierpumpe 8 die kalte  
bzw. auf max. 50°C erwärmte Pflanzenextrakt-Matrixmasse über  
die Zuleitung 9 kontinuierlich über die beheizbaren Tropfdü-  
sen 10 in die Isolierwanne 11 mit Flüssigstickstoff 12 ein-  
tropft. Die schockgefrosteten Pellets werden chargenweise  
10 entnommen. Mit dieser Vorrichtung lassen sich hochviskose  
Massen verarbeiten.

Sollte das zu verarbeitende System nicht ausreichend fließ-  
bzw. tropffähig sein, kann z.B. weiterer Wasserzusatz von 1-  
15 10 Gew.% erfolgen, die Verarbeitungstemperatur erhöht werden  
oder aber auch Druck bei der Dosierung zur Anwendung kommen.  
Im umgekehrten Falle (System zu niedrigviskos) ist analog  
Unterdruck anzuwenden. Auf diese Weise gewährleistet man  
gleichmäßige Bildung, wie auch Abriß der einzelnen Tropfen.

20 Die Verarbeitungstemperatur kann in weiten Bereichen vari-  
iert werden, soll aber im Falle von speziellen Pflanzenex-  
trakten, wie z.B. Aloe Vera, unterhalb von 50°C, um eine  
thermische Belastung der Inhaltsstoffe zu vermeiden.

25 Somit können beispielsweise mit einer Cryopel«-Dosiervor-  
richtung Massen, deren Viskosität sich in einem weiten Be-  
reich bewegt, z.B.  $1 \times 10^{-3}$  bis 12,5 Pa x s (Pascalsekunden),  
problemlos dosiert werden.

30 Weitere tiefkalte Flüssigkeiten, die sich für das erfin-  
dungsgemäße Verfahren eignen, können z.B. flüssige Edelgase  
wie Argon sein.



In Abhängigkeit vom gewählten Dosiersystem kann eine Korngrößeneinheitlichkeit von über 70% erreicht werden, die sich durch Klassieren noch zusätzlich erhöhen läßt.

- 5 Durch Klassieren abgetrennte Anteile können erneut in den flüssigen Zustand überführt und wieder pelletiert werden, so daß ein verlustfreies Arbeiten gewährleistet ist.

10 In einer Ausführungsform des beschriebenen Verfahrensschrittes werden die Pellets getrocknet, wobei sich zwei Verfahrensvarianten ergeben.

Variante A:

- 15 Die bei  $-196^{\circ}\text{C}$  gefrorenen Pellets werden in eine Gefrier-trocknungsanlage überführt. Dabei werden Temperaturen von  $15^{\circ}\text{C}$  unterhalb des Sublimationspunktes von Wasser bei einem Druck von 0,1 Pa bis 103 Pa (0,001 bis 1,03 mbar) gewählt. Der Trocknungsvorgang, der in einer herkömmlichen Gefrier-trocknungsanlage (Kondensatortemperatur  $-40^{\circ}\text{C}$ ) bei  $-25^{\circ}\text{C}$  und  
20 33 Pa (0,33 mbar) in der Primärtrocknung unter Sublimation des durch die Schockfrostung amorph gefrorenen Wassers aus der Matrix abläuft, führt nach Sekundärtrocknung (Desorption) zu einem Endprodukt mit einem hochporösen Netzwerk. Solche Pellets sind gegenüber herkömmlich gefriergetrockneter Ware besonders leicht löslich und sind bevorzugt zur  
25 Entwicklung von Instantzubereitungen geeignet.

Variante B:

- 30 Die gefrorenen Pellets werden aufgetaut und konventionell getrocknet. Hierbei kann vorteilhaft zur Beschleunigung des Trocknungsvorgangs und zur Einhaltung von niedrigen Temperaturen unter Vakuum (3.000-5.000 Pa (30-50 mbar)) gearbeitet werden. Es können Trocknungstemperaturen von bis zu  $50^{\circ}\text{C}$  gewählt werden, wobei die Temperatur während des Trocknungsvorganges in der Pelletmatrix aufgrund der Verdampfungsenthalpie der Flüssigkeit nicht über  $30^{\circ}\text{C}$  ansteigt.  
35

Für konventionell getrocknete Pellets (Variante B) sind sol-gel-bildende Substanzen für die Matrix notwendig, die in Solform tropffähig sind und nach der Cryopelletierung bzw. nach dem Auftauen ein Gel ausbilden, das nach der Trocknung stabil ist. Ein Zusatz von Weichmachern fördert den Erhalt von einheitlich runden Formkörpern. So hergestellte Pellets zeichnen sich durch eine kostengünstige Herstellung aus und können sowohl im kosmetischen als auch pharmazeutischen Bereich eingesetzt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren selbst ist gegenüber dem Stand der Technik insgesamt gesehen wartungsarm und wirtschaftlich durchzuführen.

Die erfindungsgemäßen Pellets können sowohl für pharmazeutische Zwecke als auch für perorale sowie kosmetische Zwecke geeignet sein.

Pharmazeutische Anwendungen sind beispielsweise:

- Einzeldosierte perorale Arzneiform (Pellets von 2-12 mm)
- Pellets können auch direkt in Hartgelatine kapseln oder Beuteln abgefüllt werden.
- Als Grundlage für die Herstellung von Tabletten, Dragees etc.
- Die Pellets eignen sich hervorragend zur Direkttabletierung. Aufgrund der hohen erzielbaren Korngrößengenauigkeit treten keine Dosierprobleme auf.
- Instanttees
- In Beutel abgefüllt, können Pellets zur Bereitung von health-care Trinklösungen (Instant-Zubereitung) angebo-

ten werden. Bei Verwendung von Pflanzenproteinen, Pflanzenproteinhydrolysaten, Kollagenhydrolysaten oder Gelatine mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung von einigen Hundert D bis unterhalb  $10^5$  D lösen sich die erfindungsgemäßen Pellets in Wasser von Raumtemperatur innerhalb weniger Sekunden auf. Es sind auch Mischungen von verschiedenen Pflanzenextrakten oder mit anderen Wirkstoffen in dieser Form möglich.

Die Kombination von Aloe Vera mit Arzneistoffen bzw. Wirkstoffen, die in Diätetika (health care) enthalten sind, kann ferner zu einer Verträglichkeitssteigerung dieser Substanzen, insbesondere bei der innerlichen Anwendung beitragen. So kann z.B. die Magenschleimhautreizung bzw. Irritation von Acetylsalicylsäure durch schleimhautprotektive Wirkung der Bestandteile des Aloe Vera Saftes wirkungsvoll vermindert werden.

- Balneotherapeutika, Inhalationsmittel zum Auflösen in heißem Wasser
- Herstellung von Salben, Cremes, Gelen etc. für Wundbehandlungen, bei Verbrennungen und Verätzungen etc.
- Herstellung von Wundpflastern, Wundpudern etc.
- steril hergetellte Wirkstoffpellets als Wundinserter

Kosmetische Anwendungen sind beispielsweise:

- Herstellung von Cremes, Instantcremes, Feuchtigkeitse-mulsionen, Sonnenschutzmitteln, Mittel gegen Sonnenbrand, Shampoos, Zahnpasten, Seifen, Badezusätze, Gesichtswässer
- direkte Verwendung von Pellets zur Zubereitung von Gesichtsmasken, Pudern u.a.

- Verwendung in Kosmetika in gelöster oder halbfester Form
  - Verwendung in Kosmetika in Kombination mit anderen Wirk-
- 5                   stoffen

10       Durch die große Variabilität der Rezepturmassen und der beschriebenen Herstellungsverfahren können die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Pellets sehr einfach auf den gewünschten Verwendungszweck abgestimmt werden.

15       Spezielle Matrixausbildung ermöglicht den direkten Einsatz von Pellets in fester und halbfester Form, wobei die Auflösung bei der Applikation erfolgt.

20       Durch Variation der Bloomzahl der erfindungsgemäß eingesetzten Gelatine können nicht nur Eigenschaften, wie z.B. die Auflösengeschwindigkeit der erfindungsgemäßen Pellets gesteuert werden, sondern eine gewünschte Viskosität einer daraus gewonnenen wässrigen Lösung kann ebenfalls je nach Anwendungszweck eingestellt werden.

25       Solche Pellets haben eine Reihe von Vorteilen:  
Gegenüber auf herkömmliche Weise hergestellten Flüssig-oder Trockenextrakten bleiben die Pflanzeninhaltsstoff in unkonservierter Form unverändert.

30       Im Falle von Weichmacherzusätzen besitzen sie ein unverwechselbares Aussehen und sind zudem sehr angenehm einzunehmen. Unangenehmer Geschmack wird bereits durch die Matrixbestandteile selbst überdeckt.

35       Sie ermöglichen eine alkoholfreie Darreichungsform für Pflanzenextrakte oder können eingesetzt werden als homöopathische Globuli. Gegenüber Weichgelatine kapseln ist kein

Ausfließen des Wirkstoffes möglich. Flüchtige ätherische Öle werden in eine feste Form gebracht. Sie besitzen im Gegensatz zu handelsüblichen Lösungen und Tinkturen geringes Gewicht und sind als einzeldosierte Arzneiformen leicht schluckbar.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

10

Beispiel 1: Pellets als Badezusatz für ein medizinisches Bad bei rheumatischen Beschwerden (pharmazeutische Anwendung)

2,5 kg Gelatine 150 Bloom  
15 1,0 kg Glycerin  
6,5 kg Wasser  
375 g Wacholderbeerenöl (ätherisches Öl)

Die Gelatine wird mit der Glycerin-Wasser-Mischung bei Raumtemperatur 30 Min vorgequollen und dann bei 60°C aufgelöst. Nach Zugabe des ätherischen Öles aus Wacholderbeeren wird mit einem Ultra-Turrax homogenisiert und die entstandene Emulsion über die Dosiervorrichtung nach Fig 2 in flüssigen Stickstoff mit einer Temperatur von -196°C eingetropft. Die Pellets werden bei 20°C 24 Stunden luftgetrocknet und in Gefäße abgefüllt.

20 g dieser Pellets als Zusatz zu einem Vollbad lösen sich vollständig im warmen Wasser auf und setzen dabei das ätherische Öl frei. Man erhält ein medizinisches Bad gegen rheumatische Beschwerden.

Vorteilhaft gegen Muskelschmerzen ist auch eine Mischung aus 10 g dieser Pellets mit 10g auf die gleiche Weise hergestellten Rosmarinölpellets.

Zur Herstellung eines Beruhigungsbades kann Melissenöl eingesetzt werden.

5 Zur Herstellung von Inhalationspellets wird Oleum Pini Pumilionis eingesetzt und die Pellets in heißen Wasser vor der Inhalation aufgelöst.

10 Beispiel 2: Vitamin E-Emulsionspellets, gefriergetrocknet zur Verarbeitung in einer Schutzcreme (kosmetische Anwendung)

0,15 kg aus Weizenkeimöl gewonnenes Vitamin E  
1,0 kg Kollagenhydrolysat, Molekulargewicht 13.000 -  
18.000 g/Mol  
15 9 kg Wasser

Das Kollagenhydrolysat wird bei Raumtemperatur im Wasser gelöst und unter Homogenisieren mit einem Ultra-Turrax wird das flüssige Vitamin E. zugegeben. Die entstandene  
20 Emulsion wird über die Dosiervorrichtung aus Fig. 2 in flüssigen Stickstoff von -196°C getropft und so schockgefrostet. Anschließend wird das Wasser aus den Pellets durch Gefriertrocknung entfernt.

25 Die getrockneten Pellets werden als "festes" Vitamin E in folgende Schutzcreme eingearbeitet:

Fettphase:

30 Tegomuls<sup>R</sup> 90S 2,5 kg  
Sojaöl 5,0 kg  
Kakaobutter 1,5 kg  
Cetylalkohol 1,5 kg

Wasserphase:

35 dest. Wasser 3,0 kg

Wirkstoff:

Vitamin E 30 g

entsprechen 230 g Vit E-Emulsionspellets

Die Pellets werden in 1,8 l Wasser emulgiert.

5

Die Bestandteile der Fettphase werden bei 65°C geschmolzen, 1,2 kg des auf dieselbe Temperatur erwärmten Wassers unter Rühren homogen vermischt. Nach Abkühlen der Creme auf 30°C wird die Vitamin E-Kollagenhydrolysat-

10

Emulsion eingeührt.

Beispiel 3: Echinacea-Pellets, einzeldosierte Arzneiform

Echinacea Urtinktur

2,16 kg

15 Kollagenhydrolysat, mittleres Molekulargewicht 3.000 g/Mol

0,50 kg

Aqua dest.

0,50 kg

20

Das Kollagenhydrolysat wird im Wasser bei Raumtemperatur gelöst und mit der Urtinktur vermischt. Der Ethanol wird aus dem Ethanol-Wasser-Gemisch bei 40°C unter einem Vakuum von 5.000 Pa (50 mbar) in einem einstufigen Vakuumverdampfer entfernt.

25

Die echinacea-haltige Lösung wird über eine Dosiervorrichtung nach Fig.2 in flüssigen Stickstoff von -196°C eingetropft und so die Pellets geformt. Diese werden anschließend einer Gefriertrocknung mit einer Primärtrocknung bei -50°C und 5 Pa (0,05mbar) und einer Sekundärtrocknung bei 22°C unterzogen.

30

35

Nach der Trocknung haben die Echinacea-Pellets einen Durchmesser von 5 mm. Die Einnahme von 3x1 Pellet pro Tag entspricht der Dosierung als vorbeugendes Mittel gegen Erkältungskrankheiten.

## Beispiel 4: Echinacea-Weichgelatinepellets:

	Gelatine (140 Bloom)	250 g
5	Glycerin	100 g
	Echinacea Frischpflanzensaft (Preßsaft)	5000,0 g

Man läßt die Gelatine in der Mischung aus Frischpflanzensaft und Glycerin 30 min. quellen, erwärmt auf 40°C und entfernt  
10 am einstufigen Verdampfer bei 40°C und einem Vakuum von 5.000 Pa (50 mbar) soviel Wasser, daß die Masse noch fließfähig ist. Die Masse wird über eine Dosiervorrichtung nach Fig 2 wie in Beispiel 1 cryopelletiert und unter den angegebenen Bedingungen getrocknet. Die Pellets mit einem  
15 Durchmesser von 3,5 mm werden in einen Dosierspender abgefüllt. Als Prophylaktikum entnimmt man pro Einzeldosis 5 Pellets.

20

## Beispiel 5: Rutinsuspension

	Gelatine 140 Bloom	200 g
	Glycerin	150 g
25	Aqua dest	650g
	Rutin	87,5 g

Aus Gelatine, Glycerin und Wasser wird wie in Beispiel 1 eine Lösung hergestellt und das Rutin in Pulverform suspen-  
30 diert. Es wird wie in Beispiel 1 pelletiert und getrocknet. 5 Pellets mit einem Durchmesser von 3,5 mm enthalten eine Dosis von 50 mg Rutin.



## Beispiel 6: Aloe Vera Saft

150 g Kollagenhydrolysat, mittleres Molekulargewicht: 3.000 g/mol

3000 g Aloe Vera Saft, Feststoffkonzentration 0,6% (g/g)

5

Die frisch gewonnene Filets von Aloe Vera-Blättern werden homogenisiert, gereinigt und filtriert. Das Kollagenhydrolysat wird unter Rühren in dem so gewonnenen und gekühlten Aloe Vera Saft gelöst. Anschließend werden aus der Lösung über die Cryopel<sup>R</sup>-Eintragsvorrichtung in einem Tauchbad mit flüssigem Stickstoff bei -196°C Pellets geformt.

Die schockgefrosteten, runden Formkörper werden in einer Gefrieretrocknungsanlage mit einer Primärtrocknung bei -50°C und 5 Pa (0,05 mbar) und einer Sekundärtrocknung bei 22°C getrocknet.

Man erhält Pellets mit einem Durchmesser von 4 mm und einem Gehalt an Aloe Vera von 10,7% (g/g Trockensubstanz). Durch Klassieren wird eine Korngrößengenauigkeit von 78% bestimmt.

Die Pellets lösen sich in Wasser von Raumtemperatur innerhalb von 20 Sekunden vollständig auf.

## 25 Beispiel 7:

100 g Kollagenhydrolysat, mittleres Molekulargewicht: 3.000 g/mol

50 g Mannit

30 50 g Weizenproteinhydrolysat, Molekulargewicht < 5.000 g/mol  
2000 g Aloe Vera Saft, Feststoffkonzentration 0,6%

In dem Aloe Vera Saft, das wie in Beispiel 6 aufgearbeitet ist, wird das Kollagenhydrolysat, das Weizenproteinhydrolysat und Mannit kalt aufgelöst und wie in Beispiel 6 Pellets hergestellt. Man erhält Pellets mit einem Durchmesser von 3

mm und einem Aloe Vera-Feststoffanteil von 5,7% (g/g). Diese Pellets können in Orangen- oder Maracujasaft aufgelöst als Trinklösung verwendet werden.

5 Beispiel 8:

200 g Kollagenhydrolysat, mittleres Molekulargewicht: 3.000 g/mol

4000 g Aloe Vera Saft, 10-fach-Konzentrat

10

Das in Beispiel 6 gewonnene Aloe Vera Saft wird bei 40°C unter Vakuum bei 5.000 Pa (50 mbar) mittels einstufigem Vakuumverdampfers auf das 10-fache konzentriert. Das Kollagenhydrolysat wird in dem Saft gelöst und nach Kurzzeit-Pasteurisierung lyophilisierte Pellets hergestellt. Man erhält runde

15

Formkörper mit einem Durchmesser von 4,5mm und einem Aloe Vera-Feststoffanteil von 54,5% (g/g).

Die Pellets lösen sich in Wasser von Raumtemperatur innerhalb von 40 Sekunden auf.

20

5 g dieser Pellets in 100 ml sterilem Wasser aufgelöst, ergeben eine wirksame Instant-Rezeptur gegen Sonnenbrand.

25 Beispiel 9:

Einarbeiten der erfindungsgemäßen Pellets in eine Nachtcreme

a) Pelletherstellung

30

300 g Kollagenhydrolysat, mittleres Molekulargewicht: 13.000- 18.000 g/mol

4000 g Aloe Vera Saft, Feststoffkonzentration 0,6%

Wie in Beispiel 6 beschrieben, werden lyophilisierte Pellets hergestellt mit einem Feststoffanteil von Aloe Vera von 7,4% (g/g).

5    b) Rezeptur der Nachtcreme

Fettphase:

200 g Tegomuls 90S

750 g Avocadoöl

10

Wasserphase:

200 g natives Kollagen (3%-ige Lösung, Molekulargewicht 300.000 g/mol)

30 g Elastin

15    32 g Aloe Vera Pellets aus a)

3000 g frisch destilliertes Wasser

Die Fettphase wird bei 70°C geschmolzen. Das Wasser wird ebenfalls auf 70°C erhitzt und das Elastin darin gelöst. Die erhaltene wässrige Lösung wird in der Fettphase homogenisiert. Die Cremegrundlage wird auf 35°C abgekühlt. In der kalten Kollagenlösung werden die Aloe Vera Pellets aufgelöst und in der Cremegrundlage homogen dispergiert.

25

Beispiel 10:

400 g handelsübliche Gelatine (170 Bloom)

300 g Glycerin (85%)

30    1300 g Aloe Vera Saft, Feststoffkonzentration 0,5% (g/g)

Das Gelatinepulver wird zu dem frisch gewonnenen und homogenisierten Aloe Vera Saft gegeben und ca. 45 Minuten vorgequollen. Die Mischung wird anschließend bei 40°C vollständig aufgelöst und das Glycerin homogen zugemischt.

35

Anschließend wird über die in Fig. 2 dargestellte Anlage die 40°C warme Lösung über die Pumpe in das Tauchbad mit flüssigem Stickstoff dosiert und Pellets geformt. Die tiefgefrorenen, runden Formkörper werden aufgetaut und bei ansteigender Temperatur zwischen 25°C und 40°C getrocknet. Die Pellets weisen einen Restfeuchtegehalt von 10% auf und sind lagerstabil.

Die so hergestellten Pellets können in ein handelsübliches Hydrogel (z.B. Polyacrylatgel) eingearbeitet werden. In dem Hydrogel quellen die Pellets nach 10 bis 15 Min. bis zum 2-fachen ihrer ursprünglichen Größe auf und bilden gelförmige, leicht schmelzbare Formkörper, die sich nach Auftragen auf der Haut auflösen.

Alternativ können die Pellets auch ohne Trocknung und ohne Zwischenlagerung direkt in das Hydrogel gegeben werden.

**Patentansprüche**

5

1. Pflanzenextrakt enthaltende Formkörper, gekennzeichnet durch eine Dispersion des Pflanzenextraktes in einer Matrix, die vorwiegend einen Gerüstbildner aus hydrophilen Makromolekülen umfaßt, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Kollagen, Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate, Gelatinederivate, Elastinhydrolysate, Pflanzenproteine, Pflanzenproteinhydrolysate; sowie deren Mischungen.

10

2. Formkörper nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Makromolekül ein thermoreversibler Sol-Gel-Bildner ist.

15

3. Formkörper nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix einen zusätzlichen Gerüstbildner aus der Gruppe: Albumine, Pflanzenproteine, Pflanzenproteinhydrolysate, Agar-Agar, Gummi arabicum, Pektine, Tragant, Xanthan, natürliche sowie modifizierte Stärken, Dextrane, Dextrine, Maltodextrin, Chitosan, Alginate, Cellulosederivate, Dextran, Zucker, Glycin, Lactose, Sorbit, Mannit oder Polyvinylpyrrolidon, umfaßt.

20

25

4. Formkörper nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der Matrix an zusätzlichem Gerüstbildner weniger als 50 Gew.-% beträgt.

30

5. Formkörper nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfs- oder Trägerstoff für die Matrix.

35

6. Formkörper nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Pflanzenextrakt von 0,1-98 Gew.-% (berechnet als Trockensubstanz).
- 5 7. Formkörper nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Pflanzenextrakt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:  
feste Pflanzenextrakte, flüssige Pflanzenextrakte, hydrophile Pflanzenextrakte, lipophile Pflanzenextrakte,  
10 einzelne Pflanzeninhaltsstoffe; sowie deren Mischungen.
8. Formkörper nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß der Pflanzenextrakt Aloe Vera Saft ist.
- 15 9. Formkörper nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Lyophilisat vorliegen.
- 20 10. Formkörper nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß er schnellauflösend ist; und daß die Matrix im wesentlichen aus einem Pflanzenprotein, Pflanzenproteinhydrolysat, Kollagenhydrolysat, einem kaltwasserlöslichen Gelatinederivat oder Gelatine mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung unterhalb  $10^5$  D besteht.
- 25 11. Formkörper nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix die Weichmacher Glycerin oder Sorbitol und Geschmackskorrigentien von 1-50 Gew.-% (bezogen auf die zu verarbeitende Masse) enthält.
- 30 12. Formkörper nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß er in fester, halbfester oder gelförmiger Form vorliegt.
- 35 13. Formkörper nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß er als Pellet vorliegt.

14. Formkörper nach einem der Ansprüche 2-13, dadurch gekennzeichnet, daß der Sol-Gel-Bildner eine Gelatine mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung oberhalb  $10^5$  D ist.
15. Verfahren zur Herstellung von Pflanzenextrakt enthaltenden Formkörper, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) einen Gerüstbildner aus hydrophilen Makromolekülen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Kollagen, Gelatine, fraktionierter Gelatine, Kollagenhydrolysaten, Gelatinederivaten Pflanzenproteinen, Pflanzenproteinhydrolysaten, Elastinhydrolysaten; sowie deren Mischungen,
- mit Pflanzenextrakten vermischt, welche ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus:
- hydrophilen flüssigen Pflanzenextrakten, wäßrigen Extrakten, alkoholischen Extrakten; sowie deren Mischungen; und
- b) die erhaltene Mischung aus Gerüstbildner und Pflanzenextrakt in ein tiefkaltes inertes verflüssigtes Gas eintropft und damit Formkörper formt.
16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß man als Gerüstbildner einen Sol-Gel-Bildner einsetzt.
17. Verfahren nach Anspruch 15 und/oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß man als Formkörper einen Pellet herstellt.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15-17, dadurch gekennzeichnet, daß man als Pflanzenextrakt Aloe Vera Saft einsetzt.
- 5 19. Verfahren nach Anspruch 15-17, dadurch gekennzeichnet, daß man die Pellets nach Stufe b) direkt in eine Creme- oder Hydrogelgrundlage einarbeitet.
- 10 20. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß man die Pellets gefriertrocknet.
- 15 21. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) eine Lösung aus dem Gerüstbildner herstellt und mit dem hydrophilen flüssigen Pflanzenextrakt vermischt.
- 20 22. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß man im Falle von alkoholischen Extrakten das organische Lösungsmittel entfernt.
23. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) die Lösung aufkonzentriert.
- 25 24. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß man einen lipophilen Extrakt in Stufe a) in der Matrixmasse emulgiert, oder einen festen Pflanzenextrakt suspendiert oder löst.
- 30 25. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß man die erhaltene Mischung in flüssigen Stickstoff eintröpft.
- 35 26. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß man die Dispersion aus Gerüstbildner und Pflanzenextrakt mit einem zusätzlichen Gerüstbildner aus der Gruppe: Albumin, Agar-Agar, Gummi arabicum, Pektine, Traganth,



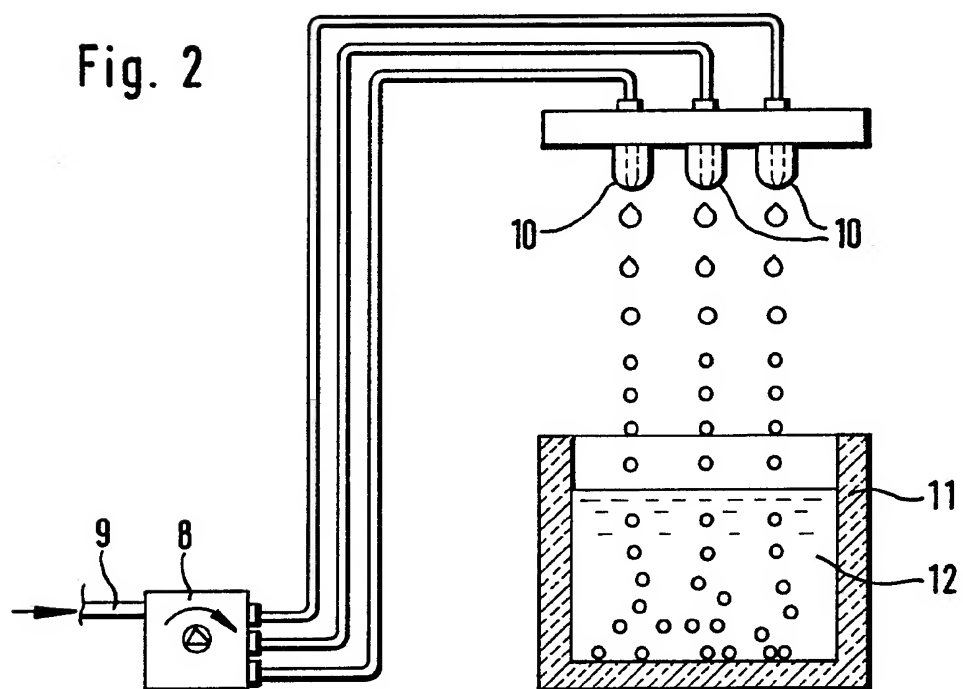
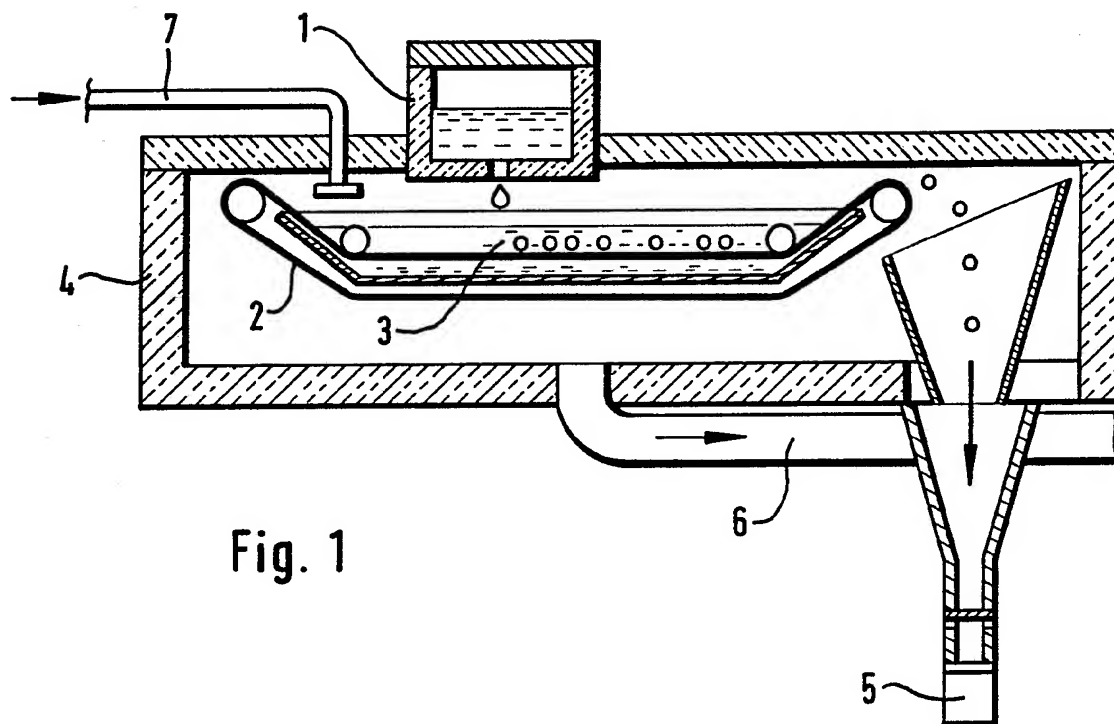
Xanthan, natürliche sowie modifizierte Stärken, Dextrane, Dextrine, Maltodextrin, Chitosan, Alginate, Cellulosederivate, Dextran, Zucker, Glyzin, Lactose, Mannit oder Polyvinylpyrrolidon versetzt.

- 5
27. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Mischung aus Gerüstbildner und Pflanzenextrakt die Weichmacher Glycerin, Sorbit oder deren Mischungen von 1-50 Gew.-% (bezogen auf die zu verarbeitende Masse)
- 10 zugesetzt werden.
28. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß als Gerüstbildner Gelatine mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung oberhalb  $10^5$  D bei maximal 60°C
- 15 mit dem Pflanzenextrakt vermischt wird.
29. Verfahren nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß flüssiger Aloe Vera Saft bei maximal 40°C mit Gelatine vermischt wird.
- 20
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 15-29, dadurch gekennzeichnet, daß man die Formkörper bei maximal 50°C trocknet.
- 25
31. Verwendung der Formkörper nach Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung.
32. Verwendung der Formkörper nach Anspruch 1 zur Herstellung einer peroralen Zubereitung.
- 30
33. Verwendung der Formkörper nach Anspruch 1 zur Herstellung einer kosmetischen Zubereitung.
34. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend Formkörper nach
- 35 Anspruch 1.

35. Nahrungsmittelzubereitung (health care), enthaltend Formkörper nach Anspruch 1.
- 5 36. Kosmetische Zubereitung, enthaltend Formkörper nach Anspruch 1.
- 10 37. Aloe Vera Saft enthaltende Formkörper, gekennzeichnet durch eine Dispersion des Aloe Vera Saftes in einer Matrix, die vorwiegend Gerüstbildner aus hydrophilen Makromolekülen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Kollagen, Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate, Gelatinederivate, Pflanzenproteine, Pflanzenproteinhydrolysate, Elastinhydrolysate sowie deren Mischungen enthält.

15

1 / 1



## International application No.

PCT/DE 93/00037

Int. Cl. 5 A61K9/16; A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

**Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)**

### C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,A,1 397 583 (HOFFMANN LA ROCHE) 22 March 1965	1-7, 12-14, 31-36
Y	see the whole document	8,37
Y	J.E.F. REYNOLDS 'MARTINDALE THE EXTRA PHARMACOPOEIA' 1989, THE PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON	8,37
A	see page 1074 - page 1075	18
X	FR,A,1 259 081 (HOFFMANN LA ROCHE) 13 March 1961  see the whole document	1-7 10-14, 31-36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

• **Special categories of cited documents:**

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"I" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

**"T"** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 1993 (22.03.93)

Date of mailing of the international search report

7 April 1993 (07.04.93)

Name and mailing address of the ISA

EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No. \_\_\_\_\_

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 93/00037

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 113, No. 13, 1990, Columbus, Ohio, US; abstract No. 114127d,  & JP,A,2 135 052 (TAIYO CHEMICAL CO.) 23 May 1990 see abstract	1-7, 9-10, 12-17, 20, 23-26,35
X	BE,A,770 604 (HOFFMANN LA ROCHE) 1 December 1971  see the whole document	1-2,5-7, 12-14, 31-35
X	DE,A,454 386 (AKTIENGESELLSCHAFT FUR CHEMISCHE PRODUKTE) 6 January 1928 see the whole document	1-2,5-7, 12-14, 31-35
X	GB,A,242 323 (GORDON MELVILLE CLARK) 3 December 1925  see the whole document	1-2,5-7, 10-14, 31-35

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 9300037  
SA 69190

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

22/03/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-1397583		None	
FR-A-1259081		GB-A- 887901	
BE-A-770604	01-12-71	None	
DE-A-454386		None	
GB-A-242323		None	

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

### Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 93/00037

<b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup> Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Kl. 5 A61K9/16;                      A61K9/20																							
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">           Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 20%; padding: 5px;">Klassifikationssystem</td> <td style="padding: 5px;">Klassifikationssymbole</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int.Kl. 5</td> <td style="padding: 5px;">A61K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">           Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup> </div>			Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	Int.Kl. 5	A61K																	
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole																						
Int.Kl. 5	A61K																						
<b>III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN <sup>9</sup></b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 5%; padding: 5px;">Art.<sup>9</sup></th> <th style="width: 75%; padding: 5px;">Kennzeichnung der Veröffentlichung<sup>11</sup>, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile<sup>12</sup></th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">Betr. Anspruch Nr.<sup>13</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">FR,A,1 397 583 (HOFFMANN LA ROCHE) 22. März 1965</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-7, 12-14, 31-36</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">siehe das ganze Dokument ---</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">8,37</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">J.E.F. REYNOLDS 'MARTINDALE THE EXTRA PHARMAPOEIA' 1989, THE PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">8,37</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">siehe Seite 1074 - Seite 1075 ---</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">18</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">FR,A,1 259 081 (HOFFMANN LA ROCHE) 13. März 1961  siehe das ganze Dokument ---</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-7, 10-14, 31-36</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; padding: 5px;">-/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <div style="margin-top: 10px;"> <sup>9</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen <sup>10</sup> :  <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p><sup>"A"</sup> Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p><sup>"E"</sup> älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p><sup>"I"</sup> Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p><sup>"O"</sup> Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p><sup>"P"</sup> Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p><sup>"T"</sup> Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p><sup>"X"</sup> Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p><sup>"Y"</sup> Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p><sup>"A"</sup> Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div> </div>			Art. <sup>9</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>	X	FR,A,1 397 583 (HOFFMANN LA ROCHE) 22. März 1965	1-7, 12-14, 31-36	Y	siehe das ganze Dokument ---	8,37	Y	J.E.F. REYNOLDS 'MARTINDALE THE EXTRA PHARMAPOEIA' 1989, THE PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON	8,37	A	siehe Seite 1074 - Seite 1075 ---	18	X	FR,A,1 259 081 (HOFFMANN LA ROCHE) 13. März 1961  siehe das ganze Dokument ---	1-7, 10-14, 31-36	-/-		
Art. <sup>9</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>																					
X	FR,A,1 397 583 (HOFFMANN LA ROCHE) 22. März 1965	1-7, 12-14, 31-36																					
Y	siehe das ganze Dokument ---	8,37																					
Y	J.E.F. REYNOLDS 'MARTINDALE THE EXTRA PHARMAPOEIA' 1989, THE PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON	8,37																					
A	siehe Seite 1074 - Seite 1075 ---	18																					
X	FR,A,1 259 081 (HOFFMANN LA ROCHE) 13. März 1961  siehe das ganze Dokument ---	1-7, 10-14, 31-36																					
-/-																							
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Datum des Abschlusses der internationalen Recherche   <div style="text-align: center; font-weight: bold;">22. MAERZ 1993</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Absenddatum des internationalen Recherchenberichts   <div style="text-align: center; font-weight: bold;">07. 04. 93</div> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Internationale Recherchenbehörde   <div style="text-align: center; font-weight: bold;">EUROPAISCHES PATENTAMT</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten   <div style="text-align: center; font-weight: bold;">HOFF P.J.</div> </td> </tr> </table>			Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">22. MAERZ 1993</div>	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">07. 04. 93</div>	Internationale Recherchenbehörde  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">EUROPAISCHES PATENTAMT</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">HOFF P.J.</div>																	
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">22. MAERZ 1993</div>	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">07. 04. 93</div>																						
Internationale Recherchenbehörde  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">EUROPAISCHES PATENTAMT</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">HOFF P.J.</div>																						

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 13, 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 114127d,  & JP,A,2 135 052 (TAIYO CHEMICAL CO.) 23. Mai 1990 siehe Zusammenfassung ---	1-7, 9-10, 12-17, 20, 23-26,35
X	BE,A,770 604 (HOFFMANN LA ROCHE) 1. Dezember 1971  siehe das ganze Dokument ---	1-2,5-7, 12-14, 31-35
X	DE,A,454 386 (AKTIENGESELLSCHAFT FÜR CHEMISCHE PRODUKTE) 6. Januar 1928 siehe das ganze Dokument ---	1-2,5-7, 12-14, 31-35
X	GB,A,242 323 (GORDON MELVILLE CLARK) 3. Dezember 1925  siehe das ganze Dokument -----	1-2,5-7, 10-14, 31-35



**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 9300037  
SA 69190

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

22/03/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A-1397583		Keine	
FR-A-1259081		GB-A- 887901	
BE-A-770604	01-12-71	Keine	
DE-A-454386		Keine	
GB-A-242323		Keine	

EPO FORM P0473